

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dilzem 120 retard, 120 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 120 mg diltiazemu chlorowodorku (*Diltiazemi hydrochloridum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 205,3 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Dilzem 120 retard - białe, dwuwypukłe, okrągłe tabletki powlekane z napisem „D 120” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Choroba niedokrwienna serca pod postacią:
 - dusznicy bolesnej stabilnej
 - dusznicy bolesnej niestabilnej
 - dusznicy bolesnej naczynioskurczowej (postać Prinzmetala)
- Nadciśnienie tętnicze

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie należy rozpoczynać od małych dawek w celu ustalenia indywidualnej dawki dobowej. Poniższy schemat dawkowania zalecany jest u osób dorosłych:

Choroba niedokrwienna serca

Dwa razy na dobę 1 tabletka o przedłużonym uwalnianiu produktu Dilzem 120 retard (co odpowiada 240 mg diltiazemu chlorowodorku na dobę).

Jeżeli efekt kliniczny nie jest zadowalający, dawka leku może być stopniowo zwiększona do 360 mg na dobę.

W przypadku długotrwałego leczenia z zadowalającym efektem klinicznym, zaleca się sprawdzanie, co 2-3 miesiące, czy możliwe jest zmniejszenie dawki leku.

Nadciśnienie tętnicze

Dwa razy na dobę 1 tabletkę o przedłużonym uwalnianiu produktu Dilzem 120 retard (co odpowiada 240 mg diltiazemu chlorowodoru na dobę).

W przypadku niezadowalającego efektu hipotensyjnego, dawka leku może być stopniowo zwiększona do maksymalnej dawki 360 mg na dobę.

W przypadku osiągnięcia zadowalającego efektu hipotensyjnego, warto rozważyć możliwość zmniejszenia dawki diltiazemu chlorowodoru.

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować przed posiłkami, bez rozgryzania, popijając wystarczającą ilością płynu (np. jedną szklanką).

Leczenie jest z reguły długotrwałe.

Przerwanie leczenia lub zmiana w dawkowaniu produktu powinna odbywać się wyłącznie na zlecenie lekarza. Dilzem 120 retard należy odstawiać powoli, zmniejszając kolejne przyjmowane dawki, szczególnie u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Dilzem 120 retard musi być ostrożnie stosowany u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

Dilzem 120 retard musi być ostrożnie stosowany u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby

Produkt Dilzem 120 retard musi być ostrożnie stosowany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na diltiazemu chlorowodorek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- zespół chorego węzła zatokowego, z wyjątkiem osób z wszczepionym czynnym stymulatorem komorowym;
- blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia, z wyjątkiem osób z wszczepionym czynnym stymulatorem komorowym;
- ciężka bradykardia (mniej niż 40 uderzeń serca na minutę);
- niewydolność lewej komory serca z zastojem płucnym;
- jednoczesne stosowanie dantrolenu we wlewie dożylnym (patrz punkt 4.5);
- jednoczesne stosowanie z iwabradyną (patrz punkt 4.5);
- jednoczesne stosowanie z lomitapidem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory serca, bradykardią (ryzyko zaostrenia) lub blokiem przedsionkowo-komorowym I stopnia, stwierdzonym w zapisie EKG (ryzyko zaostrenia i, w rzadkich przypadkach, ryzyko wystąpienia bloku całkowitego) konieczna jest ścisła obserwacja.

Zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek wtórnej do zmniejszenia perfuzji nerek u pacjentów z występującą chorobą serca, zwłaszcza z osłabioną czynnością lewej komory serca, ciężką bradykardią lub ciężkim niedociśnieniem. Zaleca się uważne monitorowanie czynności nerek.

Przed zastosowaniem znieczulenia ogólnego należy poinformować anestezjologa o przyjmowaniu diltiazemu. Leki z grupy antagonistów wapnia mogą nasilać zaburzenia kurczliwości, przewodzenia

i automatyzmu mięśnia sercowego, a także działanie rozszerzające naczynia krwionośne środków stosowanych do znieczulenia.

U osób w podeszłym wieku i pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby może wystąpić zwiększenie stężenia diltiazemu w osoczu. Wszelkie stany stanowiące przeciwwskazanie do stosowania produktu leczniczego oraz wskazujące na konieczność podjęcia środków ostrożności dotyczących stosowania, należy starannie obserwować i ściśle monitorować; dotyczy to szczególnie kontrolowania częstości akcji serca na początku leczenia.

Stosowanie leków z grupy antagonistów wapnia, takich jak diltiazem, może wiązać się ze zmianami nastroju, w tym z depresją.

Podobnie jak inni antagoniści wapnia, diltiazem hamuje motorykę przewodu pokarmowego, dlatego należy zachować szczególną ostrożność w przypadku stosowania produktu u pacjentów, u których istnieje ryzyko niedrożności jelit. Resztki produktu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu mogą pojawić się w kale pacjenta; fakt ten nie ma jednak znaczenia klinicznego.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Laktoza

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę o przedłużonym uwalnianiu, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze przeciwwskazane do jednoczesnego stosowania

Dantrolen (we wlewie dożylnym): w przypadku jednoczesnego podania werapamilu i dantrolenu dożylnie zwierzętom laboratoryjnym obserwowano zwykle migotanie komór zakończone zgonem. Z tego względu skojarzenie antagonisty wapnia z dantrolem może być potencjalnie niebezpieczne (patrz punkt 4.3).

Iwabradyna: jednoczesne stosowanie z iwabradyną jest przeciwwskazane, ze względu na uzupełniające się działanie iwabradyny i diltiazemu polegające na zmniejszeniu częstości akcji serca (patrz punkt 4.3).

Lomitapid: diltiazem (umiarkowany inhibitor CYP3A4) może zwiększać stężenie lomitapidu w osoczu poprzez hamowanie CYP3A4, prowadząc do podwyższenia ryzyka zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

Lit - ryzyko nasilenia działania neurotoksycznego litu.

Pochodne azotanów - nasilenie działania hipotensyjnego i ryzyko omdlenia (addytywne działanie rozszerzające naczynia krwionośne): u wszystkich pacjentów przyjmujących antagonistów wapnia można rozpocząć podawanie pochodnych azotanów tylko stopniowo zwiększając dawkę.

Teofilina - zwiększenie stężenia teofiliny we krwi.

Leki blokujące receptory alfa-adrenergiczne - nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego - jednoczesne stosowanie leków blokujących receptory alfa-adrenergiczne może wywołać lub nasilić niedociśnienie. Stosowanie diltiazemu w skojarzeniu z alfa-adrenolitykiem można rozważyć wyłącznie pod warunkiem ścisłego monitorowania ciśnienia tętniczego.

Amiodaron, digoksyna - zwiększenie ryzyka wystąpienia bradykardii: należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania tych leków z diltiazemem, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku i w przypadku stosowania dużych dawek.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne: możliwość wystąpienia zaburzeń rytmu serca (wyrażna bradykardia, blok zatokowy), zaburzeń przewodzenia zatokowo-przedsionkowego i przedsionkowo-komorowego oraz niewydolności serca (działanie synergiczne). Takie skojarzenie można zastosować jedynie w warunkach umożliwiających ścisłą obserwację kliniczną i pod kontrolą EKG, zwłaszcza na początku leczenia.

Inne leki przeciwartmyczne - ponieważ diltiazem ma działanie przeciwartmiczne, nie zaleca się jego jednoczesnego stosowania z innymi lekami przeciwartmicznymi (dodatkowe ryzyko nasilenia działań niepożądanych ze strony serca). Takie skojarzenie można zastosować jedynie w warunkach umożliwiających ścisłą obserwację kliniczną i pod kontrolą EKG.

Karbamazepina - zwiększenie stężenia karbamazepiny we krwi: zaleca się oznaczanie stężeń karbamazepiny w osoczu i w razie potrzeby odpowiednie dostosowanie dawki.

Ryfampicyna - ryzyko zmniejszenia stężenia diltiazemu w osoczu po rozpoczęciu leczenia ryfampicyną. Należy ściśle monitorować stan pacjenta podczas rozpoczynania lub kończenia leczenia ryfampicyną.

Antagoniści receptora H₂ (cymetydyna, ranitydyna) - zwiększenie stężenia diltiazemu w osoczu. Pacjentów przyjmujących diltiazem należy ściśle monitorować podczas rozpoczynania lub kończenia leczenia antagonistą receptora H₂. Może być konieczne dostosowanie dawki dobowej diltiazemu.

Cyklosporyna - zwiększenie stężenia cyklosporyny we krwi: zaleca się zmniejszenie dawki cyklosporyny, monitorowanie czynności nerek, kontrolowanie stężenia cyklosporyny we krwi i dostosowanie dawki w przypadku leczenia skojarzonego i po odstawieniu cyklosporyny.

Informacje ogólne, które należy wziąć pod uwagę

Ze względu na możliwość działania addytywnego konieczne jest zachowanie uwagi i ostrożne zwiększanie dawki u pacjentów przyjmujących diltiazem jednocześnie z innymi lekami wpływającymi na kurczliwość i (lub) przewodzenie serca.

Diltiazem jest metabolizowany za pomocą CYP3A4. Zaobserwowano umiarkowane (mniej niż 2-krotne) zwiększenie stężenia diltiazemu w osoczu w przypadku jednoczesnego stosowania z silniejszym inhibitorem CYP3A4. Diltiazem jest także inhibitorem izoenzymów cytochromu CYP3A4. Jednoczesne stosowanie z innymi substratami CYP3A4 może spowodować zwiększenie stężenia w osoczu każdej z substancji. Jednoczesne stosowanie diltiazemu z induktorem CYP3A4 może prowadzić do zmniejszenia stężenia diltiazemu w osoczu.

Benzodiazepiny (midazolam, triazolam): diltiazem powoduje istotne zwiększenie stężenia midazolamu i triazolamu w osoczu oraz wydłużenie ich okresu półtrwania. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku stosowania krótko działających benzodiazepin metabolizowanych za pomocą CYP3A4 u pacjentów przyjmujących diltiazem.

Kortykosteroidy (metyloprednizolon): zahamowanie metabolizmu metyloprednizolonu (CYP3A4) i zahamowanie aktywności glikoproteiny P. Należy monitorować stan pacjenta podczas rozpoczynania leczenia metyloprednizolonem. Może być konieczne dostosowanie dawki metyloprednizolonu.

Statyny: diltiazem jest inhibitorem CYP3A4 i wykazano, że powoduje istotne zwiększenie pola powierzchni pod krzywą (AUC) niektórych statyn. W przypadku jednoczesnego stosowania z diltiazemem ryzyko rozwoju miopatii i rabdomiolizy związane z leczeniem statynami metabolizowanymi za pomocą CYP3A4 może być zwiększone. Jeśli to możliwe, jednocześnie z diltiazemem należy stosować statyny, które nie są metabolizowane przez CYP3A4; w innym przypadku konieczne jest ściśle monitorowanie pacjenta ze względu na możliwość wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych związanych z toksycznym działaniem statyn.

Inhibitory ssaczego celu rapamycyny (kinazy mTOR): Po jednoczesnym podaniu doustnym 10 mg syrolimusu w postaci roztworu doustnego oraz 120 mg diltiazemu odnotowano, odpowiednio, 1,4- i 1,6-krotne zwiększenie wartości C_{max} i pola powierzchni pod krzywą (AUC) syrolimusu (substratu CYP3A4). Diltiazem może zwiększać stężenie ewerolimusu we krwi poprzez zwalnianie metabolizmu za pośrednictwem CYP3A4 lub zmniejszanie wypływu ewerolimusu z komórek jelitowych za pośrednictwem glikoproteiny P. W przypadku jednoczesnego stosowania diltiazemu z inhibitorem mTOR, np. syrolimusem, temsyrolimusem lub ewerolimusem, może wystąpić konieczność zmniejszenia dawki tego inhibitora.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania diltiazemu chlorowodorku u kobiet w ciąży. Badania wykazały toksyczny wpływ diltiazemu chlorowodorku na reprodukcję u wielu gatunków zwierząt (szczurów, myszy, królików). Z tego powodu nie zaleca się stosowania diltiazemu chlorowodorku podczas ciąży, jak również u kobiet w okresie rozrodczym niestosujących skutecznych metod antykoncepcji.

Karmienie piersią

Diltiazemu chlorowodorek przenika do mleka matki w małych ilościach, dlatego jego stosowanie w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane. W przypadku konieczności stosowania diltiazemu chlorowodorku u kobiet w okresie karmienia piersią należy karmić dziecko w inny sposób.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Z powodu występowania działań niepożądanych, tj. zawrotów głowy (często), złego samopoczucia (często), zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być zaburzona. Jednak nie przeprowadzono żadnych badań.

4.8 Działania niepożądane

Częstość działań niepożądanych przedstawiono zgodnie z konwencją MedDRA: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>					Małopłytkowość

<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>					Anoreksja, hiperglikemia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>			Nerwowość, bezsenność		Zmiany nastroju (w tym depresja), stan splątania, omamy, zmiany osobowości, zaburzenia snu
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		Ból głowy, zawroty głowy			Objawy pozapiramidowe, amnezja, parestezje, senność, omdlenia, drżenie, mioklonie
<i>Zaburzenia oka</i>					Niedowidzenie, podrażnienie oka
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>					Szum w uszach
<i>Zaburzenia serca</i>		Blok przedsionkowo-komorowy (I, II lub III stopnia; możliwy blok odnogi pęczka Hisa), kołatanie serca, bradykardia			Blok zatokowo-predsionkowy, zastoinowa niewydolność serca, tachykardia, dodatkowe skurcze, arytmia, dławica piersiowa, zahamowanie zatokowe
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		Nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy	Niedociśnienie		Zapalenie naczyń (w tym leukocytoklastyczne zapalenie naczyń)
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>					Duszność, krwawienie z nosa, przekrwienie błony śluzowej nosa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		Zaparcie, niestrawność, ból żołądka, nudności	Wymioty, biegunka	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Hiperplazja dziąseł
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>			Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT, LDH, fosfatazy zasadowej)		Zapalenie wątroby, ziarniniakowa choroba wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		Rumień, wysypka		Pokrzywka	Nadwrażliwość na światło (w tym liszajowate rogowacenie skóry narażonej na działanie słońca), obrzęk naczynioruchowy, rumień

					wielopostaciowy (w tym zespół Stevensa - Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka), pocenie się, złuszczone zapalenie skóry, ostra uogólniona wysypka krostkowa, rzadko rumień złuszczone z lub bez gorączki, wybroczyny, świąd, zespół toczniopodobny
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>		Opuchlizna stawu			Ból stawów, mialgia, ból mięśniowo-szkieletowy
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>					Nokturia, wielomocz
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>					Ginekomastia, dysfunkcja seksualna
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Obrzęk obwodowy	Złe samopoczucie, astenia, zmęczenie			Zaburzenia dot. chodu
<i>Badania diagnostyczne</i>					Podwyższona fosfokinaza kreatynowa, zwiększenie masy ciała

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Objawy kliniczne ostrego przedawkowania mogą obejmować nasilone niedociśnienie, które może prowadzić do wstrząsu i ostrego uszkodzenia nerek, bradykardię zatokową z lub bez rozkojarzenia przedsionkowo-komorowego, zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz zaburzenia czynności nerek.

Leczenie, w warunkach szpitalnych, obejmuje płukanie żołądka i (lub) diurezę osmotyczną. W przypadku zaburzeń przewodzenia można stosować czasową elektrostymulację serca. Proponowane leczenie korygujące: podanie atropiny, wazopresorów, leków inotropowych, glukagonu i glukonianu wapnia we wlewie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórczy antagoniści wapnia o bezpośrednim działaniu na serce, pochodne benzotiazepiny.
Kod ATC: C08DB01

Diltiazemu chlorowodorek jest antagonistą wapnia. Substancje z tej grupy hamują napływ wapnia przez błony komórkowe. Jako antagonistą wapnia, diltiazemu chlorowodorek działa na mięśnie gładkie, w szczególności na mięśnie gładkie naczyń. Diltiazemu chlorowodorek powoduje zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego jako rezultat rozszerzenia naczyń, co z kolei prowadzi do zmniejszenia obciążenia następczego. Ostatecznie dochodzi do zmniejszenia ciśnienia tętniczego. Diltiazemu chlorowodorek, jako antagonistą wapnia, ma silne działanie na mięsień sercowy. W dawkach terapeutycznych diltiazemu chlorowodorek ma bezpośrednie ujemne działanie chronotropowe, hamuje więc odruchowe zwiększenie częstości akcji serca. Diltiazemu chlorowodorek zmniejsza szybkość przewodzenia bodźców pomiędzy przedsionkiem a komorą. Może także wykazywać ujemne działanie izotropowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Diltiazemu chlorowodorek jest wchłaniany z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym w 80% - 90%.

Maksymalne stężenia diltiazemu chlorowodoru w osoczu krwi występują po 3 - 4 godzinach po podaniu doustnym. Objętość dystrybucji diltiazemu chlorowodoru wynosi około 5 l/kg masy ciała. Wiązanie leku z białkami osocza wynosi 70% - 85%, z czego 35% - 40% jest związane z albuminami.

Metabolizm i eliminacja

Diltiazemu chlorowodorek jest prawie całkowicie metabolizowany w wątrobie - w znacznym stopniu podlega metabolizmowi podczas "pierwszego przejścia" przez wątrobę (dlatego dostępność układowa leku wynosi jedynie około 40%). Biotransformacja zachodzi z udziałem izoenzymu CYP 3A4 cytochromu P-450. Wykazano obecność następujących szlaków biotransformacji tego leku:

- deacetylacja do głównych metabolitów (N-demetylodiltiazemu oraz deacetylodiltiazemu)
- oksydacyjna O i N-demetylacja
- sprzęganie do metabolitów fenolowych.

W porównaniu do diltiazemu, jego główne metabolity, N-demetylodiltiazem oraz deacetylodiltiazem wykazują słabsze działanie farmakologiczne. Siła ich działania stanowi odpowiednio około 20% lub około 25% - 50% siły działania diltiazemu. Inne metabolity nie są czynne farmakologicznie. W przypadku zaburzeń czynności wątroby należy spodziewać się opóźnienia metabolizmu diltiazemu chlorowodoru.

Diltiazemu chlorowodorek jest wydalany przez nerki w około 70% w postaci skoniugowanych metabolitów i w około 4% w postaci niezmienionej, pozostała ilość jest wydalana z kałem. Średni okres półtrwania diltiazemu chlorowodoru wynosi 6 godzin. Może on wahać się od 2 do 11 godzin. Okres półtrwania diltiazemu może być wydłużony, szczególnie u pacjentów w wieku podeszłym lub z zaburzeniami czynności wątroby.

Diltiazemu chlorowodorek oraz jego metabolit, deacetylodiltiazem, mogą w niewielkim stopniu podlegać kumulacji w osoczu krwi w przypadku wielokrotnego podania leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wyniki szeroko zakrojonych badań *in vivo*, jak też *in vitro* badających działanie mutagenne oraz badania rakotwórczości *in vivo* były ujemne.

Diltiazem powoduje obumieranie zarodków oraz ma działanie teratogenne u myszy, szczurów i królików (występują wady rozwojowe kręgosłupa i kończyn) oraz zaburza płodność u szczurów. Dodatkowo u szczurów rzadko obserwowano występowanie wad układu sercowo-naczyniowego, po dootrzewnowym podaniu diltiazemu w dużych dawkach. Podawanie leku w ostatnim okresie ciąży u szczurów powodowało dystocję i zwiększenie wskaźnika umieralności okołoporodowej u potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna, olej rycynowy uwodorniony, kwas stearynowy, karmeloza sodowa 300, magnezu stearynian, hypromeloza, tytanu dwutlenek, talk, makrogol 6000, polidimetylosiloksan.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Al/PVC lub Al/PVC/PVDC zawierające 30 tabletek, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

4829

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 marca 2000

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 stycznia 2011

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

27.11.2024